

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年1月23日 (23.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/006019 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/439, A61P 13/02, 13/10, 25/02, C07D 453/02
(74) 代理人: 長井省三, 外(NAGAI,Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/06904
(22) 国際出願日: 2002年7月8日 (08.07.2002)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願2001-209041 2001年7月10日 (10.07.2001) JP
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番1号 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 池田 賢 (IKEDA, Ken) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 竹内誠 (TAKEUCHI, Makoto) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF INTERSTITIAL CYSTITIS

(54) 発明の名称: 間質性膀胱炎治療用医薬組成物

(57) Abstract: A capsaicin-sensitive sensory nerve depressant which contains quinuclidine-3'-yl 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate or a salt thereof as the active ingredient. It is a remedy for a urologic disease selected among interstitial cystitis, hyperesthesia in the lower urinary tract, and prostatitis.

(57) 要約:

キヌクリジン-3' -イル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート又はその塩を有効成分として含有するカプサイシン感受性知覚神経抑制剤、具体的には、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症、前立腺炎から選択される泌尿器疾患の治療剤

WO 03/006019 A1

明細書

間質性膀胱炎治療用医薬組成物

技術分野

本発明は、カプサイシン感受性知覚神経抑制剤、具体的には間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症及び／又は非細菌性前立腺炎の治療剤に係るものである。

背景技術

間質性膀胱炎は、女性に多い非感染性の膀胱炎で、激しい痛みと頻尿、尿意切迫、夜間頻尿、尿意切迫に、排尿とともに軽快する膀胱充満時の恥骨上部圧迫感又は痛みの症状を示す疾患である(Expert Opinion on Invest Drug 10: p521)。

非細菌性前立腺炎は、Drachらの病型分類法(1978)で尿中の白血球数と細菌の定量的検査に基づいて診断される非細菌性の前立腺炎であるが、男性において間質性膀胱炎が異なった臓器で発症した変種(variant condition)であることが示唆されている(Expert Opinion on Invest Drug, 10:p521)。

下部尿路における知覚過敏症(hypersensitive disorder of the lower urinary tract)とは、膀胱又は尿道のいずれかで知覚過敏による痛みを示す状態を指し、尿路感染症や膀胱壁及び尿道に明確な病理学的変化が存在しない場合にも発現する。シストメトログラムの注入期に膀胱内圧の上昇が無く(15cm H₂Oより低いこと)、それにも拘わらず生理的な膀胱容量が少ないことが特徴として挙げられる(Diagnostic Criteria of the hypersensitive disorders by NJR George in Sensory Disorders of the Bladder and Urethra, edited by NJR George and JA Gosling, Springer-Verlag, Berlin, 1986, p17-29)。

間質性膀胱炎の治療剤としては、米国ではジメチルスルホキシド(DMSO)の膀胱内投与がFDAにより承認されているが、その作用機序は、カプサイシン感受性知覚神経の脱感作であると考えられている(Expert Opinion on Invest

Drug, 10:p521／J.Urol., 158:p1989-1995)。また、臨床試験において、カプサイシンあるいは同様な薬理作用を示すレジニフェラトキシンの膀胱内注入が、間質性膀胱炎の痛みや他の症状を改善することが報告されている

(J.Urol., 157, Suppl:p254, 1997／J.Urol., 163, Suppl:p60, 2000)。さらに、間質性膀胱炎及び典型的な病理学的変化を伴わない下部尿路における知覚過敏症の膀胱の痛みと尿意切迫等の症状にレジニフェラトキシンが有効であることが示唆されている (J.Urol., 164:p676-679, 2000)。従って、カプサイシン感受性知覚神経抑制作用を有する薬剤は、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症及び／又は非細菌性前立腺炎の痛みや症状の改善に有効であると考えられる。

そこで、本発明者は、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症及び非細菌性前立腺炎の痛みや症状を改善できる新規な治療薬の創製を目的として、カプサイシン感受性知覚神経抑制作用を有する化合物の探索を行った。

発明の開示

その結果、本発明者は、キヌクリジン-3'－イル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシレート (以下、化合物Aと略記する) 又はその塩が、カプサイシン感受性知覚神経抑制作用を有し、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症及び／又は非細菌性前立腺炎の治療に有効であることを見い出し、発明を完成させた。

化合物A又はその塩は国際公開第96/20194号公報に記載されており、ムスカリノンM₃受容体選択性的結合作用、及び、ラット律動的膀胱収縮抑制作用が開示され、尿失禁、頻尿等の泌尿器疾患の治療剤として有用であることが示唆されている。しかし、痛み症状を呈する泌尿器疾患の疼痛の改善については示唆も開示もなく、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症、非細菌性前立腺炎等の具体的疾患の治療についても何ら開示はない。

又、従来、抗コリン剤 (ムスカリノン拮抗剤) は間質性膀胱炎の治療剤としては余り有用ではないと考えられていた (Primary Care Update Obstetrics & Gynecology, 2:p181-187)。

後述の試験例 1 に示す通り膀胱内に注入した化合物 A は尿中濃度 $1 \mu M$ 以上でカプサイシン感受性知覚神経抑制作用を示した。一方、試験例 2 の結果から、化合物 A の尿中排泄濃度は 1 日 10mg 経口投与時には約 $1.9 \mu M$ 、1 日 20mg 経口投与時には約 $3.6 \mu M$ と換算される。

従って、化合物 A 又はその塩は経口投与により膀胱内のカプサイシン感受性神経抑制作用を有し、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症及び／又は非細菌性前立腺炎における痛みと尿意切迫等の症状の改善に有効と考えられる。

即ち、本発明は、キヌクリジン-3'-イル-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、カプサイシン感受性知覚神経抑制用医薬組成物に関し、具体的には、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症及び非細菌性前立腺炎から選択される泌尿器疾患の治療用医薬組成物に関する。

また、本発明は、カプサイシン感受性知覚神経抑制剤の製造の為のキヌクリジン-3'-イル-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートまたはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。本発明は、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症及び非細菌性前立腺炎から選択される泌尿器疾患の治療剤の製造の為のキヌクリジン-3'-イル-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートまたはその製薬学的に許容される塩の使用に関する。

また、本発明は、キヌクリジン-3'-イル-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、カプサイシン感受性知覚神経の抑制方法に関する。本発明は、キヌクリジン-3'-イル-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートまたはその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症及び非細菌性前立腺炎から選択される泌尿器疾患の治療方法に関する。

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明の医薬の有効成分は、キヌクリジン-3'-イル-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート（化合物A）又はその製薬学的に許容される塩である。かかる塩とは、前記国際公開第96/20194号に記載された塩が挙げられ、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、辛酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、スマール酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる他、ハロゲン原子のイオン、トリフレート、トシレート、メシレート等との四級アンモニウム塩が挙げられる。特に好ましいものとしてコハク酸塩が挙げられる。

また、本発明の有効成分（化合物A）は不斉炭素原子を有するため、これに基づく光学活性体が存在し、ジアステレオマー、エナンチオマーの混合物及びその単離されたものを包含する。また本発明の有効成分には水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質もすべて包含する。本発明において特に好ましいのは、(+)-(1S, 3'R)-キヌクリジン-3'-イル-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート（ソリフェナシン）のコハク酸塩である。

これらの化合物は前記の国際公開第96/20194号に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手可能である。

本発明の薬剤は、経口または非経口投与に適した有機又は無機の担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口固形製剤、経口液状製剤または注射剤として調製することができる。本発明の医薬の有効成分は優れた経口吸収性を有することから、本発明の薬剤は経口製剤に適する。最も好ましいのは患者が自ら容易に服用でき且つ保存、持ち運びに便利な経口固形製剤である。

経口固形製剤としては、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、徐放剤等が用いられる。このような固形製剤においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ

糖、微結晶セルロース、デンプン、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)のような結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、スターチ、タルクのような潤滑剤；繊維素グリコール酸カルシウム、カルメロースカルシウムのような崩壊剤；ラクトースのような安定化剤；グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤；ポリエチレングリコールのような可塑剤；酸化チタン、タルク、黄色酸化鉄のような着色剤；を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口液状製剤は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

静注、筋注、皮下注などの注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えばラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保管フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明の有効成分化合物の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1人当たり有効成分約1乃至100mg/日、好ましくは5乃至50mg/日であり、

これを1~2回に分けて投与される。

尚、本発明の薬剤は泌尿器疾患の治療に用いられる他の薬剤と同時にまたは時間をおいて併用することができる。例えば、本発明の薬剤と併用することが可能である経口薬剤として、ペントサンサルフェイト、抗炎症ステロイド、抗ヒスタミン薬等、膀胱内注入剤としてBacillus Calmette-Guerin、ドキソルビシン等が挙げられる。

図面の簡単な説明

図1は、マウス膀胱におけるカプサイシン誘発のエバンスブルー血管外漏出に対する化合物1の抑制作用を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。尚、以下の実施例等において用いる化合物1は(+)-(1S, 3'R)-キヌクリジン-3'-イル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート(ソリフェナシン)のコハク酸塩を意味する。

実施例1 カプセル錠

表1

	1mgカプセル	10mgカプセル	100mgカプセル
化合物1	1.0 mg	10.0 mg	100.0 mg
乳糖	199.0 mg	190.0 mg	100.0 mg
計	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg

上記成分を混合し、カプセルに充填してカプセル剤を製造した。

試験例1 マウス膀胱におけるカプサイシンで誘発した血漿蛋白質の血管外漏出に対する化合物1の阻害作用

(方法)

①使用動物

実験には、一群あたり4あるいは5匹の雌性Balb/cマウス(日本SLC)を用いた。

②血漿蛋白の血管外漏出の測定

ウレタン麻酔(マウス一匹あたり0.15 mlの20%溶液を腹腔内投与)したマウスの膀胱内に、尿道を介してカテーテルを挿入し、膀胱内を空にした後に生理食塩水あるいは薬液を注入した。このカテーテルは、24ゲージの注射針の先端を鈍らせ、新たな先端から2 mmの所に横穴を設けることで作成した。膀胱内注入の約1時間後、Maggiらの方法 (Nauny-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 336: 546-555, 1987) に準じ、カプサイシン感受性知覚神経の刺激で惹起される炎症反応に起因する血漿蛋白質の血管外漏出を観察した。すなわち、血漿蛋白質と結合する色素エバンスブルー(30mg/kg) およびカプサイシン(300 μg/kg) を尾静脈からマウスに投与した正確に5分後に、頸椎脱臼にて殺したマウスから膀胱を摘出し、尿および組織に残留した血液を取り除いて臓器中の色素を定量した。エバンスブルー色素は、膀胱組織を150 μlのフォルムアミドに一晩漬けておくことで抽出し、上清100 μlの波長620nmでの吸光度を96穴マイクロプレートで測定することで定量した。さらに、湿重量1mgあたりのエバンスブルー色素量を算出した。なお、生理食塩水を膀胱内に注入し、カプサイシンを含まないエバンスブルー溶液を投与したマウスを正常対照とした。

③被検薬およびその他の試薬

化合物1を生理食塩水に溶解、希釈してマウス一匹あたり100 μlの容量を膀胱内に投与した。カプサイシンおよびフォルムアミドは和光純薬より、エバンスブルーはアルドリッヂより購入した。カプサイシンおよびエバンスブルーの溶媒には0.1%ジメチルスルフォキシドと0.1%Tween 80を含む生理食塩水を10ml/kgの容量で使用した。

④統計処理

結果は平均値±標準誤差で示した。生理食塩水を膀胱内注入してカプサイシン刺激したマウスと正常対照マウスの群間の有意差は、studentのt-testで検定した。カプサイシンを投与したマウスにおける化合物1の抑制作用は、一元配置分散分析に続くDunnett t-testにより、生理食塩水を膀胱内注入した群と比較する事で、

有意性を検定した。これらの検定操作においては、p値が5%未満の場合に統計学的な有意性と判定した。

(結果)

実験結果を図1に示した（正常対照群と生理食塩水群群student-t-testで比較したp値は0.0027；カプサイシン処置群における分散分析のp値は0.0033；生理食塩水群と化合物1の1,10,及び100 μ M群をDunnett t-testにて比較した場合のp値は各々0.043, 0.0053及び0.0023）。

カプサイシンは、マウス膀胱のエバンスブルー量を正常対照群の約5倍に増加させた。膀胱内へ注入した化合物1は1,10及び100 μ Mの濃度において、カプサイシンによる色素量の増加を、それぞれ、52%, 76%及び80%抑制した。これらの変化には統計学的有意差を伴った。よって、膀胱内へ注入した化合物1は1 μ M以上の濃度において、カプサイシン感受性知覚神経の刺激で誘発される炎症反応に基づく、膀胱における血漿蛋白質の血管外漏出を阻害した。

試験例2 ヒトに経口投与した時の尿中排泄量

(方法)

化合物1の経口投与時の薬物動態、忍容性および安全性を評価する目的で健常人を対象として化合物1を1日10mg或いは20mgを15日間連続投与した。化合物1の未変化体尿中排泄量を測定するために、最後の投与から24時間終日にわたって尿を採取した。尿サンプルにsodium bicarbonate溶液と内部標準物質を添加した後、tert-butyl methyl eherで抽出して有機層を蒸発させ、残差を酢酸・メタノール混合液に溶解して、高速液体クロマトグラフィーで化合物1を分離した。化合物1の検出はマススペクトロメトリーで行った。

(結果)

結果を表2に示す。

表2

化合物1投与量	性別	尿中排泄量 (mg/day)
10 mg/day	男性	0.911
	女性	0.907
20 mg/day	男性	1.844
	女性	1.690

一日尿量を約1Lと仮定すると(医科生理学展望Review of Medical Physiology 13th Edition, p643)、化合物1(分子量:480)の平均尿中濃度は、1日10mg経口投与の場合は約1.9 μM、1日20mg経口投与の場合は約3.6 μMと換算された。

試験例1と試験例2の結果により、化合物1は成人に対し1日10~20mgの経口投与により、カプサイシン感受性知覚神経の刺激で誘発される膀胱内の炎症を抑制することができるので、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症、及び、非細菌性前立腺炎から選択される泌尿器疾患の治療に有効であると考えられる。

また、本発明の効果は、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症又は非細菌性前立腺炎の患者に対する臨床試験やかかる疾患の病態を反映した動物試験によっても確認できる。

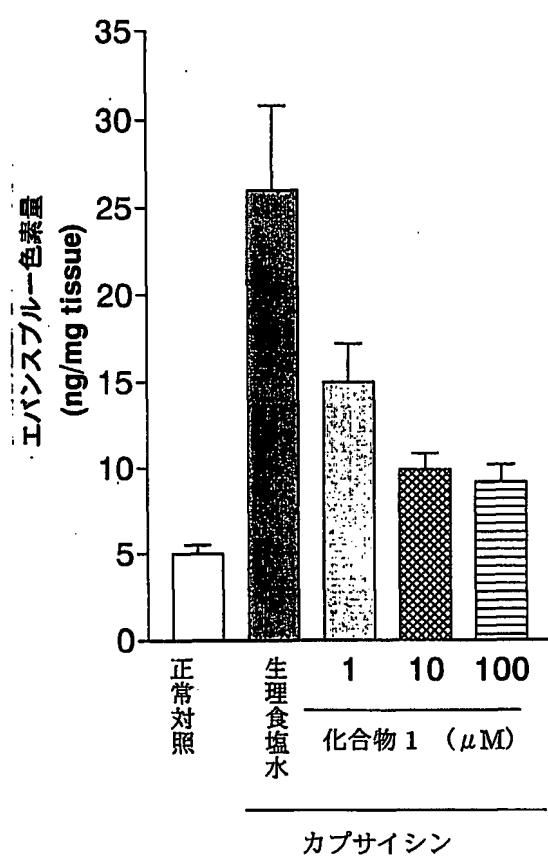
産業上の利用可能性

本発明によれば、間質性膀胱炎、下部尿路における知覚過敏症及び/又は非細菌性前立腺炎の経口治療薬を提供できる。

請 求 の 範 囲

1. キヌクリジン-3' -イル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート又はその塩を有効成分として含有するカプサイシン感受性知覚神経抑制用医薬組成物。
2. キヌクリジン-3' -イル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート又はその塩を有効成分として含有する間質性膀胱炎治療用医薬組成物。
3. キヌクリジン-3' -イル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート又はその塩を有効成分として含有する下部尿路における知覚過敏症治療用医薬組成物。
4. キヌクリジン-3' -イル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート又はその塩を有効成分として含有する非細菌性前立腺炎治療用医薬組成物。
5. 経口投与製剤である請求の範囲 1 ~ 4 記載の医薬組成物。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/439, A61P13/02, 13/10, 25/02, C07D453/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/439, A61P13/02, 13/10, 25/02, C07D453/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/20194 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 July, 1996 (04.07.96), & AU 4355396 A & CA 2208839 A & FI 972775 A & NO 973027 A & EP 801067 A1 & PL 321019 A & CN 1171109 A & HU 77006 A & NZ 298144 A & US 6017927 A	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
29 August, 2002 (29.08.02)

Date of mailing of the international search report
10 September, 2002 (10.09.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/06904

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl' A61K31/439, A61P13/02, 13/10, 25/02, C07D453/02

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl' A61K31/439, A61P13/02, 13/10, 25/02, C07D453/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 96/20194 A1 (山之内製薬株式会社) 1996.07.04 & AU 4355396 A & CA 2208839 A & FI 972775 A & NO 973027 A & EP 801067 A1 & PL 321019 A & CN 1171109 A & HU 77006 A & NZ 298144 A & US 6017927 A	1-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論
の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 29.08.02	国際調査報告の発送日 10.09.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 胡田 尚則 4 P 7918 電話番号 03-3581-1101 内線 3491